

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.016

· 综述 ·

IL-1 家族的生物学作用及其在肿瘤免疫治疗中应用的研究进展

The research progress of the biological role of IL-1 family and its application in tumor immunotherapy

李源^{1a,b}综述;蒋敬庭^{1a,b},卢斌峰^{1a,b,2}审阅(1. 苏州大学 a. 医学部; b. 附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 苏州大学细胞治疗研究院,江苏 常州 213003; 2. 美国匹兹堡大学 免疫系,美国 匹兹堡 PA 15213)

[摘要] 固有免疫和适应性免疫系统的免疫细胞组成肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), IL-1 家族成员是 TME 中细胞之间相互作用的主要介质,在多种微生物识别途径的交叉路口,具有激活和定位淋巴细胞的功能。IL-1 家族成员是固有免疫和适应性免疫的关键调节因子,这些细胞因子的作用根据所涉及的组织和器官,炎症背景和肿瘤的阶段而有很大不同,其促肿瘤或抗肿瘤作用根据这些细胞因子由浸润肿瘤的免疫群体还是由肿瘤细胞产生所决定。肿瘤有能力形成其免疫微环境,以抵消宿主免疫系统的消灭,肿瘤免疫治疗的一个关键挑战是克服肿瘤引起的免疫抑制。本文就近年来 IL-1 家族的生物学功能及其在肿瘤免疫治疗方面的研究进展作一综述,以期对肿瘤的免疫治疗提供新思路。

[关键词] 白细胞介素-1(IL-1);肿瘤免疫治疗;固有免疫;适应性免疫

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1170-07

白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)家族包含 12 种细胞因子,根据其前体长度可分为 3 个亚族:IL-1 亚族(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-33)、IL-18 亚族(IL-18、IL-18BP、IL-37)和 IL-36 亚族(IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36Ra、IL-38),除 IL-33 和 IL-18 编码基因分别位于 9 号染色体和 11 号染色体上之外,其他成员的编码基因均位于 2 号染色体。IL-1 家族成员在调节固有免疫和适应性免疫反应中均起关键作用,其失调与多种自身免疫和炎症疾病有关。鉴于炎症和癌症之间日益紧密的联系,本综述对该家族成员在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的作用进行探讨,以期对肿瘤的诊断与治疗提供参考。

1 IL-1 家族概述

IL-1 家族成员参与炎症和免疫反应,具有不同的生物学功能(表 1)。除 IL-1Ra 和 IL-18BP 外,IL-1 家族中其他成员均含有 AXD(A 可以是任何脂肪族氨基酸,X 是任何氨基酸,D 是天冬氨酸)共有保守序列^[1]。IL-1 家族成员具有相似的信号转导途径,信号起始需要双受体,主要受体与特异性细胞因子结合形成二元复合物,辅助受体与二元复合物结合形成三元复合物激活信号转导,从而使两种受体的 IL-1 受体同源结构域二聚化,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和活化 B 细胞的核因子 κ -轻链增强子(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)来启动细胞内信号转导^[2],发挥促进炎症反应和调控转录水平等功能

(图 1)。

2 IL-1 亚家族

2.1 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1Ra

IL-1 α 和 IL-1 β 以前体和裂解形式存在,这两种形式的 IL-1 α 都具有生物活性,只有裂解形式的 IL-1 β 具有热原作用^[12]。IL-1 α 和 IL-1 β 只与 IL-1 1 型受体(IL-1R1)结合转导信号,而与 IL-1 2 型受体(IL-1R2)结合不诱导细胞信号转导^[13]。IL-1 α 属于双功能细胞因子(同 IL-33 和 IL-37),它既位于细胞核内,在转录中起作用,也作为功能性的膜结合细胞因子。IL-1 α 在细胞质基质中表达,进入细胞核发挥稳态功能,在细胞坏死后被释放出来,作为诱导炎症的警报素^[14]。IL-1 β 由炎症信号诱导产生,在大多数肿瘤中表达升

[基金项目] 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400);国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001);国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, 31570908);江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key R & D Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No. 31570908), and the Key R&D Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (No. BE2018645)

[作者简介] 李源(1995-),男,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗研究, Email: liyuansuda@163.com

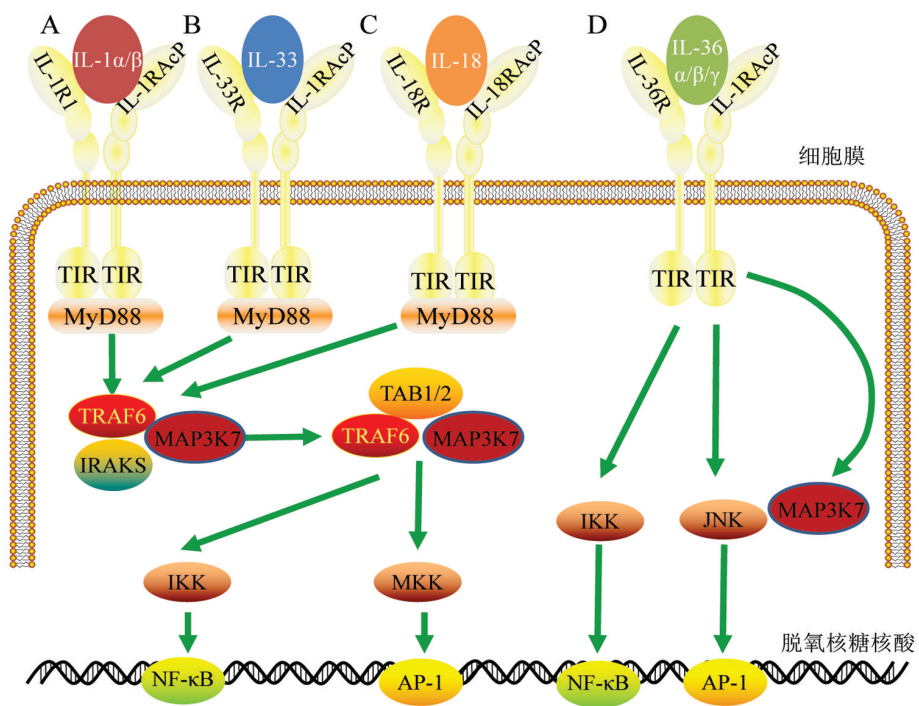
[通信作者] 卢斌峰(LU Binfeng, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: Binfeng@pitt.edu

高,在TME中通过不同的机制促进肿瘤生长和转移^[4]。此外,IL-1 β 还可限制某些化学治疗剂的抗肿瘤功效,对IL-22(一种促进肿瘤的细胞因子)的产生至关重要。但是,IL-1 β 也可以促进适应性免疫应答,并作为CD4⁺和CD8⁺T细胞扩增和成熟的佐剂^[15]。IL-1 α 和IL-1 β 与IL-1R结合,将IL-1R辅助蛋白和接头蛋白MyD88招募到受体复合体上,导致下游级联信号激活,最终激活众多免疫和炎症基因。IL-1Ra是天然存在的抗炎分子,竞争性拮抗IL-1 α 和IL-1 β ,抑制IL-1的活性。

表 1 IL-1 家族成员特异性受体和主要功能

IL 家族成员	特异性受体	主要功能	参考文献
IL-1 α	IL-1R1	促炎、抗肿瘤	[3]
IL-1 β	IL-1R1、IL-1R2	促炎、促肿瘤	[4]
IL-1Ra	IL-1R1	抗炎	[5]
IL-33	IL-1R4	促炎、促肿瘤、抗肿瘤	[6]
IL-18	IL-1R5	促炎、抗肿瘤	[7]
IL-18BP	NA	抗炎	[8]
IL-37	IL-1R5	抗炎、抗肿瘤	[9]
IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$	IL-1R6	促炎、抗肿瘤	[10]
IL-36Ra	IL-1R6	抗炎	[10]
IL-38	IL-1R6	抗炎、促肿瘤	[11]

NA: 不适用



A: IL-1 α/β 、IL-1R1 和 IL-1RAcP 形成三元复合物激活 IL-1 信号通路; B: IL-33、IL-33R(IL-1R4) 和 IL-1RAcP 形成三元复合物激活 IL-33 信号通路; C: IL-18、IL-18R(IL-1R5) 和 IL-1RAcP 形成三元复合物激活 IL-18 信号通路; D: IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ 、IL-1RAcP 和 IL-136R(IL-1R6) 形成三元复合物激活 IL-36 信号通路
TIR: IL-1 受体; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; TAB1/2: 转化生长因子活化蛋白激酶 1 结合蛋白 1/2; MAP3K7: 促分裂原活化蛋白激酶激酶 7; IRAKS: 白细胞介素 1 受体相关激酶; IKK: 核因子 κ -B 激酶抑制剂; JNK: c-Jun 氨基末端激酶; MKK: 促分裂原活化蛋白激酶激酶; NF- κ B: 活化 B 细胞的核因子- κ 轻链增强子; AP-1: 激活蛋白 1

图 1 IL-1 家族信号转导示意图

IL-1 阻断疗法已用于肿瘤免疫治疗,最常用的 IL-1 阻断剂是阿那白滞素(anakinra),它是人类 IL-1Ra 的一种非糖基化重组形式,抑制 IL-1 β 的生物学作用^[16],可用于减缓多发性骨髓瘤的进展^[17]。最近有研

究^[18]表明, anakinra 可通过抑制 IL-1 预防巨噬细胞来源的趋化因子表达, 从而抑制调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)迁移。此外, anakinra 的使用可防止乳腺癌在人源化小鼠模型中进展^[19]。MMTV-HER2 诱导的肿瘤在 IL-1 α 缺陷小鼠中表现出发生延迟、炎症减少和肿瘤干细胞数量减少, IL-1 α 信号转导的药理阻断能减少肿瘤干细胞的数量, 并提高化疗药物的疗效^[20]。抗 IL-1 β 单抗治疗 4T1 肿瘤可促进适应性抗肿瘤免疫的形成, 能显著增强抗 PD-1 单抗治疗的疗效^[15]。MABp1 是一种靶向 IL-1 α 抗体, 单药治疗可明显改善晚期非小细胞肺癌、卵巢癌和其他难治性肿瘤患者的生存率, 且无明显副作用^[21-22]。最近的一项 III 期临床试验证明靶向 IL-1 β 的抑制性抗体可以显著降低肺癌的发病率和病死率^[23]。

2.2 IL-33

IL-33 是 IL-1 家族中的“警报素”^[24], 发挥多效性作用。在稳定状态下, IL-33 作为核蛋白在上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞样细胞的细胞核中表达^[25]。当组织损伤、感染或坏死时, IL-33 在细胞外释放, 在那里它作为免疫系统的警报信号, 与在多种类型免疫细胞上表达的肿瘤抑制素 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 结合, 引起广泛的免疫反应^[6]。IL-33 是一种双重作用的细胞因子, 能够诱导 2 类辅助性 T 细胞(T helper type 2, Th2)产生并转移到细胞核内, 抑制基因转录。尽管 IL-33 在免疫及免疫相关疾病中的作用众所周知, 但其在肿瘤发生中的作用仍存在争议。IL-33 具有促进或抑制肿瘤的不同功能^[26], IL-33/ST2 轴通过招募免疫细胞, 能够修饰 TME, 支持恶性细胞增殖或提高抗肿瘤免疫, 成为 TME 的强大调节剂^[27]。

2.2.1 参与肿瘤免疫应答 IL-33 是固有免疫细胞和 Th 细胞的关键诱导物。IL-33 能有效激活嗜酸性粒细胞杀伤黑色素瘤细胞, 具有抗肿瘤功能^[28]。IL-33 被证明可以通过 I 型免疫反应调节局部肿瘤相关的髓细胞并增强 MHC II 的表达^[29]。同样, 抑制结肠癌细胞中的 ST2 可以促进肿瘤生长, 减少 CD8⁺ T 细胞在肿瘤中浸润^[30]。与其他 IL-1 家族成员一样, IL-33 在肿瘤中既有抗肿瘤作用, 也有促肿瘤作用。研究^[31]发现, 外源性 IL-33 可促进乳腺癌小鼠肿瘤生长和转移。IL-33 在体内促进人和小鼠原发性结肠癌细胞的生长, 刺激结肠癌细胞球的形成, 防止化疗诱导的肿瘤细胞凋亡^[32]。此外, 多种类型肿瘤的体外和体内研究证实 IL-33 诱导的免疫抑制微环境在大肠癌、胃癌、肺癌、头颈癌、胰腺癌和宫颈癌等疾病中发挥促进肿瘤的作用^[33]。

2.2.2 作为肿瘤标志物或治疗靶标 IL-33 通过募集

免疫细胞或促进致癌细胞因子的分泌调节 TME^[34]。IL-33 通过诱导肿瘤浸润 ST2L⁺ Treg 促进结直肠癌发展, 抑制 IL-33/ST2L 信号可能是预防结直肠癌的潜在靶点^[35]。肿瘤来源的 IL-33 可以调节 TME, 从而有效促进结肠癌发生和肝转移, 强调其作为治疗靶点的潜力^[36]。血浆中高水平 sST2 与晚期胰腺导管腺癌患者的生存率降低相关, IL-33 和 sST2 可作为胰腺导管腺癌患者的潜在预后标志物^[37]。与邻近的非肿瘤组织相比, 人结直肠癌组织中 ST2L 表达降低, ST2L 表达降低与患者预后较差相关^[26], 表明 IL-33/ST2 轴的下调与肿瘤发生和转移密切相关。

2.2.3 与其他免疫疗法联合治疗 IL-33 是一种有效的佐剂, 可以促进 CD4 免疫、体液免疫和产生有效的 CD8 介导的癌症保护性免疫, 可应用于慢性病毒感染的治疗^[38]。同样, 重组 IL-33 通过激活髓样树突状细胞和肿瘤相关的 CD8⁺ T 细胞来抑制黑色素瘤的生长^[39]。伊马替尼和 IL-33 阻断治疗可消除慢性粒细胞白血病中细胞因子依赖性恶性干细胞^[40]。重组 IL-33 可显著抑制白血病细胞增殖, 延长生存期, 增强 CD8⁺ T 细胞的抗白血病免疫反应。免疫检查点阻断治疗在晚期恶性肿瘤治疗的局限性逐步显现^[41], 而 IL-33 治疗能显著提高 PD-1 阻断的疗效, 导致半数小鼠白血病完全消退^[42]。总的来说, 这些数据表明当给予高水平的 IL-33 与其他免疫疗法联合治疗时, 观察到有效的抗肿瘤作用。

3 IL-18 亚家族

3.1 IL-18 与 IL-18BP

IL-18 最初被命名为干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导因子, 是一种促炎细胞因子, 由激活的巨噬细胞、上皮细胞、成骨细胞、角质形成细胞以及肿瘤细胞产生^[43], 在固有免疫和适应性免疫应答中起着重要作用。许多研究探讨 IL-18 在肿瘤中的作用, 发现其具有促肿瘤和抗肿瘤作用。IL-18 BP 是一种具有高中和内能力的内源性拮抗剂, 通过阻止 IL-18 与细胞表面受体的相互作用来抑制 IL-18 的作用^[44]。

肿瘤患者血清中 IL-18 水平升高与不良预后相关, 这些高水平的 IL-18 可能在肿瘤血管生成、细胞迁移、侵袭和转移中发挥作用^[12]。此外, 给予 B16-F10 荷瘤小鼠重组 IL-18 治疗可上调常规 NK 细胞的 PD-1 表达, 并将其转化为具有免疫抑制特性的亚群^[45]。髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是抗肿瘤免疫反应的有效抑制剂, IL-18 的应用可增加多发性骨髓瘤和黑素瘤小鼠模型中 MDSC 的数量^[46]。这些研究表明, 靶向 IL-18 可能是克服肿瘤相关免疫抑制的一种潜在机制。

IL-18 已被证明可以激活抗肿瘤免疫反应, 从而抑制多种类型肿瘤的生长和转移。IL-18 在免疫检查点抗体存在时能有效扩增效应细胞, 降低 Treg 比例, 在动物模型中协同使用能显著抑制肿瘤生长^[47]。在 B16-F10 黑色素瘤小鼠模型中, CD19-IL-18 CAR-T 细胞能显著扩增 CAR-T 细胞, 有效增强小鼠的抗肿瘤免疫^[48]。此外, 使用 T 淋巴细胞受体 (T cell receptor, TCR) 和可诱导的 IL-18 T 细胞设计的 T 细胞治疗能够改变 TME, 从而改善抗肿瘤 T 细胞反应^[49]。

3.2 IL-37

IL-37 是 IL-1 家族成员之一, 对抑制炎症和固有免疫至关重要^[50], 并在抑制细胞因子、趋化因子和中性粒细胞浸润方面发挥作用。IL-37 在结肠癌、宫颈癌和前列腺癌等肿瘤中具有抗肿瘤作用^[51], 其抑制肿瘤的机制取决于肿瘤类型。例如, IL-37 通过间接促进肝癌树突状细胞募集和活化来诱导抗肿瘤免疫^[52]。IL-37 通过阻断 STAT3 信号转导抑制宫颈癌细胞增殖和侵袭^[53]。此外, IL-37 还通过抑制肿瘤血管生成在肺癌发展中发挥抑制作用^[54]。虽然大多数研究证实 IL-37 在肿瘤中的作用是一种抗致瘤细胞因子, 但一些研究^[55]表明 IL-37 也可能具有致癌作用, 卵巢癌患者血清中高水平 IL-37 与预后差、总生存期和无进展生存期短相关, 这与肿瘤生长和转移有关。总体来说, IL-37 的主要功能是抑制肿瘤细胞的生长发育, 表明其是治疗肿瘤的新靶点。

4 IL-36 亚家族

4.1 IL-36

IL-36 家族包括 3 个受体激动剂 (IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ) 和一个拮抗剂 (IL-36Ra)^[56], 是炎症反应的重要激活因子, 可刺激固有免疫和适应性免疫反应^[57]。IL-36 及其受体即可通过肺、皮肤和肠道等组织细胞表达, 也可通过单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞等免疫细胞表达^[57]。IL-36 的活性依赖于中性粒细胞释放的蛋白酶, 特别是组织蛋白酶和弹性蛋白酶, 它们是 IL-36 有效激活因子^[58]。IL-36 信号通路与 IL-1 超家族具有共同特征, 是一种有效的一线免疫防御机制^[59]。IL-36 对肝细胞癌、乳腺癌和黑色素瘤等具有保护作用, 迄今没有研究报道 IL-36 具有任何肿瘤促进作用^[12]。此外, IL-36 用作单一药剂或在联合免疫疗法 (疫苗和过继性 T 细胞转移) 时, 能驱动 I 型抗肿瘤免疫应答和靶向体内三级淋巴结构的形成, 发挥有效的抗肿瘤作用^[60]。

4.2 IL-38

IL-38 在扁桃体、胎盘、心、脑、增殖的 B 细胞和上皮细胞中表达^[61], 并与心血管疾病和自身免疫性疾病

有关^[12]。IL-38 与多种受体 (包括 IL-36R、IL-1 受体辅蛋白样 1 和 IL-1-1R1) 结合, 发挥抗炎作用, 阻断与其他促炎细胞因子的结合, 抑制后续信号通路, 从而调节 T 细胞、外周血单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞的分化和功能^[62]。在单独的非小细胞肺癌中, IL-38 的表达相对于相邻的非肿瘤组织降低, 缺乏 IL-38 表达与不良预后相关^[63]。使用重组 IL-38 能抑制 β -连环蛋白的表达, 并降低肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 同时增加了细胞死亡。与 IL-38 在抑制肺癌中的作用一致, IL-38 过表达抑制体内非小细胞肺癌的发展, 并增强其化疗药物的敏感性^[12]。迄今为止, 很少有研究证实 IL-38 的促肿瘤作用。IL-38 在肺腺癌中的表达增加, 并且其高表达与肺腺癌的不良预后相关^[64]。虽然 IL-38 被认为是一种抗炎细胞因子^[65], 但其在肿瘤中的作用仍有待确定。

5 结 语

炎症在肿瘤发生发展中的重要性现已得到充分证实。在炎性 TME 中, IL-1 是细胞间相互作用的中心介质, 通过形成 TME 的不同组分, 包括募集肿瘤浸润髓细胞、血管生成、抑制抗肿瘤免疫, 已成为促进肿瘤炎症的关键成分, 其大多数成员已显示出在肿瘤发生中具有双重功能, 归因于其促肿瘤和抗肿瘤作用 (表 1)。这些细胞因子的作用根据所涉及的组织和器官, 炎性背景和肿瘤的阶段而有很大不同。决定这些细胞因子的促肿瘤或抗肿瘤作用的另一个因素是细胞因子是由浸润肿瘤的免疫群体还是由肿瘤细胞产生。肿瘤有能力形成其免疫微环境, 以抵消宿主免疫系统的消灭, 肿瘤免疫治疗的一个关键挑战是克服肿瘤引起的免疫抑制。IL-1 是肿瘤药物开发一个有吸引力的靶点选择, 是改善肿瘤患者预后有潜能的分子靶标。虽然靶向 IL-1 抗体疗法在肿瘤患者的临床益处中尚未得到证实, 但研究人员正在积极研发其他靶向 IL-1 实体瘤治疗的新策略, 如多靶点联合抑制肿瘤、针对不同作用机制进行药物开发。靶向这些细胞因子的药物开发具有巨大的潜力, 将其与检查点抑制剂联合治疗, 从而激活抗肿瘤免疫反应, 也许可成为提高肿瘤治疗疗效的新突破点。

[参 考 文 献]

- [1] DINARELLO C A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J/OL]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 8-27[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756628/>. DOI:10.1111/imr.12621.
- [2] KRUMM B, XIANG Y, DENG J P. Structural biology of the IL-1 superfamily: key cytokines in the regulation of immune and inflammatory responses[J/OL]. Protein Sci, 2014, 23(5): 526-538[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005705/>.

- DOI:10.1002/pro.2441.
- [3] MALIK A, KANNEGANTI T D. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer[J/OL]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 124-137[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739076/>. DOI:10.1111/imr.12615.
 - [4] BENT R, MOLL L, GRABBE S, et al. Interleukin-1 beta-A friend or foe in malignancies?[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): E2155[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121377/>. DOI:10.3390/ijms19082155.
 - [5] GONG Z Q, MA J C, SU H, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits angiogenesis in gastric cancer[J/OL]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4): 659-670[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097079/>. DOI:10.1007/s10147-018-1242-2.
 - [6] AFFERNI C, BUCCIONE C, ANDREONE S, et al. The pleiotropic immunomodulatory functions of IL-33 and its implications in tumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2601[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242976/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02601.
 - [7] YASUDA K, NAKANISHI K, TSUTSUI H. Interleukin-18 in health and disease[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): E649[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387150/>. DOI:10.3390/ijms20030649.
 - [8] HU Y L, WANG J L, ZHANG H Y, et al. Enhanced expression of IL-18 and IL-18BP in plasma of patients with eczema: altered expression of IL-18BP and IL-18 receptor on mast cells[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3090782[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559929/>. DOI:10.1155/2017/3090782.
 - [9] DINARELLO C A, NOLD-PETRY C, NOLD M, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(5): 1067-1081[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003108/>. DOI:10.1002/eji.201545828.
 - [10] DING L P, WANG X H, HONG X P, et al. IL-36 cytokines in autoimmunity and inflammatory disease[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2895-2901[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788690/>. DOI:10.18632/oncotarget.22814.
 - [11] YUAN X L, PENG X, LI Y, et al. Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 807976[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383490/>. DOI:10.1155/2015/807976.
 - [12] BAKER K J, HOUSTON A, BRINT E. IL-1 family members in cancer; two sides to every story[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1197[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567883/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01197.
 - [13] Pinteaux E, Abdulaal WH, Mufazalov IA, et al. Cell-specific conditional deletion of interleukin-1 (IL-1) ligands and its receptors: a new toolbox to study the role of IL-1 in health and disease[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98 (7): 923-930.DOI:10.1007/s00109-020-01928-5.
 - [14] VORONOV E, APTE R N. IL-1 in colon inflammation, colon carcinogenesis and invasiveness of colon cancer[J/OL]. *Cancer Microenviron*, 2015, 8(3): 187-200[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715003/>. DOI:10.1007/s12307-015-0177-7.
 - [15] KAPLANOV I, CARMY Y, KORNETSKY R, et al. Blocking IL-1 β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(4): 1361-1369[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347724/>. DOI:10.1073/pnas.1812266115.
 - [16] ITALIANI P, MOSCA E, DELLA CAMERA G, et al. Profiling the course of resolving vs. persistent inflammation in human monocytes: the role of IL-1 family molecules[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1426.DOI:10.3389/fimmu.2020.01426.
 - [17] LUST J A, LACY M Q, ZELDENRUST S R, et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(6): 571-574. DOI:10.1002/ajh.24352.
 - [18] WIEDEMANN G M, KNOTT M M, VETTER V K, et al. Cancer cell-derived IL-1 α induces CCL22 and the recruitment of regulatory T cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(9): e1175794[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048775/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1175794.
 - [19] OH K, LEE O Y, PARK Y, et al. IL-1 β induces IL-6 production and increases invasiveness and estrogen-independent growth in a TG2-dependent manner in human breast cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 724[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017052/>. DOI:10.1186/s12885-016-2746-7.
 - [20] LIU S, LEE J S, JIE C F, et al. HER2 overexpression triggers an IL1 α proinflammatory circuit to drive tumorigenesis and promote chemotherapy resistance[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(8): 2040-2051[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899630/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-2761.
 - [21] COLEMAN K M, GUDJONSSON J E, STECHER M. Open-label trial of MAbp1, a true human monoclonal antibody targeting interleukin 1 α , for the treatment of psoriasis[J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(5): 555-556. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.5391.
 - [22] HONG D S, HUI D, BRUERA E, et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1 α in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 656-666. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70155-X.
 - [23] WU T C, XU K L, MARTINEK J, et al. IL1 receptor antagonist controls transcriptional signature of inflammation in patients with metastatic breast cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5243-5258[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391892/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-0413.
 - [24] HATZIOANNOU A, BANOS A, SAKELAROPOULOS T, et al. An intrinsic role of IL-33 in Treg cell-mediated tumor immunoevasion [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21 (1): 75-85.DOI:10.1038/s41590-019-0555-2.
 - [25] TONACCI A, QUATTROCCHI P, GANGEMI S. IL33/ST2 axis in diabetic kidney disease: a literature review[J/OL]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2): E50[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410122/>. DOI:10.3390/medicina55020050.
 - [26] YUE Y, LIAN J, WANG T, et al. Interleukin-33-nuclear factor-kappaB-CCL2 signaling pathway promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma by directing regulatory T cells[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (3): 795-806.DOI:10.1111/cas.14293.
 - [27] CASCIARO M, CARDIA R, DI SALVO E, et al. Interleukin-33 involvement in nonsmall cell lung carcinomas: an update[J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9(5): E203[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572046/>. DOI:10.3390/biom9050203.
 - [28] LUCARINI V, ZICCHEDDU G, MACCHIA I, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing

- ing mice through eosinophils[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1317420[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486175/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1317420.
- [29] GAO K, LI X Y, ZHANG L, et al. Transgenic expression of IL-33 activates CD8(+) T cells and NK cells and inhibits tumor growth and metastasis in mice[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(2): 463-471. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.002.
- [30] O'DONNELL C, MAHMOUD A, KEANE J, et al. An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2016, 114(1): 37-43[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716545/>. DOI:10.1038/bjc.2015.433.
- [31] JOVANOVIĆ I P, PEJNOVIĆ N N, RADOSAVLJEVIĆ G D, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(7): 1669-1682. DOI:10.1002/ijc.28481.
- [32] FANG M, LI Y K, HUANG K, et al. IL33 promotes colon cancer cell stemness via JNK activation and macrophage recruitment[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(10): 2735-2745[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760170/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1602.
- [33] LARSEN K M, MINAYA M K, VAISH V, et al. The role of IL-33/ST2 pathway in tumorigenesis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): E2676[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164146/>. DOI:10.3390/ijms19092676.
- [34] WASMER M H, KREBS P. The role of IL-33-dependent inflammation in the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: 682[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220330/>. DOI:10.3389/fimmu.2016.00682.
- [35] ZHOU Y X, JI Y, WANG H G, et al. IL-33 promotes the development of colorectal cancer through inducing tumor-infiltrating ST2L⁺ regulatory T cells in mice[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818780091[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048617/>. DOI:10.1177/1533033818780091.
- [36] ZHANG Y, DAVIS C, SHAH S, et al. IL-33 promotes growth and liver metastasis of colorectal cancer in mice by remodeling the tumor microenvironment and inducing angiogenesis[J/OL]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 272-287[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630136/>. DOI:10.1002/mc.22491.
- [37] KIELER M, UNSELD M, WOJTA J, et al. Plasma levels of interleukin-33 and soluble suppression of tumorigenicity 2 in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing systemic chemotherapy[J/OL]. *Med Oncol*, 2018, 36(1): 1[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6244890/>. DOI: 10.1007/s12032-018-1223-3.
- [38] VILLARREAL D O, WISE M C, WALTERS J N, et al. Alarmin IL-33 acts as an immunoadjuvant to enhance antigen-specific tumor immunity[J/OL]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1789-1800[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130175/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2729.
- [39] DOMINGUEZ D, YE C, GENG Z, et al. Exogenous IL-33 restores dendritic cell activation and maturation in established cancer[J/OL]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1365-1375[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5263113/>. DOI: 10.4049/jimmunol.1501399.
- [40] LEVESCOT A, FLAMANT S, BASBOUS S, et al. BCR-ABL-induced deregulation of the IL-33/ST2 pathway in CD34⁺ progenitors from chronic myeloid leukemia patients[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(10): 2669-2676. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-2797.
- [41] 胡淼, 刘秋燕. 限制免疫检查点阻断疗效的关键因素及联合抗肿瘤对策的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 933-940. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.001.
- [42] QIN L, DOMINGUEZ D, CHEN S Q, et al. Exogenous IL-33 overcomes T cell tolerance in murine acute myeloid leukemia[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61069-61080[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308636/>. DOI: 10.18632/oncotarget.11179.
- [43] CHANG W S, SHEN T C, YEH W L, et al. Contribution of inflammatory cytokine interleukin-18 genotypes to renal cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): E1563[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479470/>. DOI: 10.3390/ijms20071563.
- [44] ZHANG H Y, WANG J L, WANG L, et al. Role of IL-18 in atopic asthma is determined by balance of IL-18/IL-18BP/IL-18R[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 354-373[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742687/>. DOI:10.1111/jcmm.13323.
- [45] TERME M, ULLRICH E, AYMERIC L, et al. Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2757-2767. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3379.
- [46] NAKAMURA K, KASSEM S, CLEYNEN A, et al. Dysregulated IL-18 is a key driver of immunosuppression and a possible therapeutic target in the multiple myeloma microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 634-648.e5. DOI:10.1016/j.ccell.2018.02.007.
- [47] MA Z F, LI W, YOSHIYA S, et al. Augmentation of immune checkpoint cancer immunotherapy with IL-18[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2969-2980. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1655.
- [48] HU B L, REN J T, LUO Y P, et al. Augmentation of antitumor immunity by human and mouse Car T cells secreting IL-18[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 20(13): 3025-3033[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002762/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.09.002.
- [49] KUNERT A, CHMIELEWSKI M, WIJERS R, et al. Intra-tumoral production of IL18, but not IL12, by TCR-engineered T cells is non-toxic and counteracts immune evasion of solid tumors[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(1): e1378842[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739571/>. DOI:10.1080/2162402x.2017.1378842.
- [50] EISENMESSER E Z, GOTTSCHLICH A, REDZIC J S, et al. Interleukin-37 monomer is the active form for reducing innate immunity[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(12): 5514-5522[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431183/>. DOI:10.1073/pnas.1819672116.
- [51] YAN X F, ZHAO J, ZHANG R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through β -catenin suppression[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49064-49075[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564749/>. DOI: 10.18632/oncotarget.17093.
- [52] LIU Y, ZHAO J J, ZHOU Z Q, et al. IL-37 induces anti-tumor immunity by indirectly promoting dendritic cell recruitment and acti-

- vation in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6691-6702[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6646800/>. DOI:10.2147/CMAR.S200627.
- [53] WANG S, AN W F, YAO Y H, et al. Interleukin 37 expression inhibits STAT3 to suppress the proliferation and invasion of human cervical cancer cells[J/OL]. *J Cancer*, 2015, 6(10): 962-969[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543756/>. DOI: 10.7150/jca.12266.
- [54] GE G Q, WANG A Q, YANG J Y, et al. Interleukin-37 suppresses tumor growth through inhibition of angiogenesis in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 13[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721009/>. DOI:10.1186/s13046-016-0293-3.
- [55] HUO J W, HU J, LIU G W, et al. Elevated serum interleukin-37 level is a predictive biomarker of poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(2): 459-465. DOI:10.1007/s00404-016-4258-8.
- [56] YUAN Z C, XU W D, LIU X Y, et al. Biology of IL-36 signaling and its role in systemic inflammatory diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2532[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839525/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02532.
- [57] BASSOY E Y, TOWNE J E, GABAY C. Regulation and function of interleukin-36 cytokines[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 169-178. DOI:10.1111/immr.12610.
- [58] SULLIVAN G P, HENRY C M, CLANCY D M, et al. Suppressing IL-36-driven inflammation using peptide pseudosubstrates for neutrophil proteases[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 378[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841435/>. DOI:10.1038/s41419-018-0385-4.
- [59] QUEEN D, EDIRIWEERA C, LIU L. Function and regulation of IL-36 signaling in inflammatory diseases and cancer development [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 317[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904269/>. DOI: 10.3389/fcell.2019.00317.
- [60] WEINSTEIN A M, STORKUS W J. Therapeutic lymphoid organogenesis in the tumor microenvironment[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 197-233[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853818/>. DOI:10.1016/bs.acr.2015.04.003.
- [61] GE Y, HUANG M, WU Y, et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (2): 2027-2039. DOI:10.1111/jcmm.14902.
- [62] XIE L H, HUANG Z H, LI H, et al. IL-38: a new player in inflammatory autoimmune disorders[J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): E345[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723600/>. DOI:10.3390/biom9080345.
- [63] WANG F, ZHANG W H, WU T F, et al. Reduced interleukin-38 in non-small cell lung cancer is associated with tumour progression[J/OL]. *Open Biol*, 2018, 8(10): 180132[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223208/>. DOI:10.1098/rsob.180132.
- [64] TAKADA K, OKAMOTO T, TOMINAGA M, et al. Clinical implications of the novel cytokine IL-38 expressed in lung adenocarcinoma: Possible association with PD-L1 expression[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181598[2020-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519175/>. DOI:10.1371/journal.pone.0181598.
- [65] GARRAUD T, HAREL M, BOUTET M A, et al. The enigmatic role of IL-38 in inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 26-35. DOI:10.1016/j.cytogfr.2018.01.001.

[收稿日期] 2020-03-23

[修回日期] 2020-08-18

[本文编辑] 党瑞山